

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arepanrix суспензия и емулсия за инжекционна емулсия.

Ваксина срещу пандемичен грип (H1N1)v (фрагментиран вирион, инактивиран, с адювант)
(*Pandemic influenza vaccine (H1N1)v (split virion, inactivated, adjuvanted)*)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

След смесване 1 доза (0,5 ml) съдържа:

Фрагментиран грипен вирус, инактивиран, съдържащ антиген*, еквивалентен на:

A/California/7/2009/(H1N1)v-подобен щам (X-179A) 3,75 микрограма**

* размножен в яйца

** хемаглутинин

Този ваксина отговаря на препоръката на СЗО и на решението на ЕС за пандемия.

AS03 адювант, съставен от сквален (10,69 милиграма), DL- α -токоферол (11,86 милиграма) и полисорбат 80 (4,86 милиграма)

След смесване на суспензията и емулсията се получава многодозова ваксина във флакон. За броя на дозите в един флакон, вижте точка 6.5.

Помощни вещества: ваксината съдържа 5 микрограма тиомерсал.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Суспензия и емулсия за инжекционна емулсия.

Суспензията е полупрозрачна до почти бяла опалесцираща суспензия, която може да образува лека утайка.

Емулсията е белезникава хомогенна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Профилактика на грип при официално обявена пандемична обстановка (вж. точки 4.2 и 5.1).

Ваксината срещу пандемичен грип трябва да се прилага в съответствие с Официалните Препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозовите препоръки вземат под внимание наличните данни от:

- протичащите клинични проучвания при здрави участници, получили една доза Arepanrix (H1N1)

- клиничните проучвания при здрави участници (включително лица в старческа възраст), които са получили две дози от варианта на Ageranrix, съдържащ 3,75 µg HA, получен от A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

и също от:

- протичащите клинични проучвания при здрави участници, които са получили една доза или две дози ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес
- клинични проучвания при здрави участници, които са получили две дози ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H5N1, произведен чрез различен процес.

При някои възрастови групи са налични ограничени данни от клинично проучване (възрастни на 60-79 години и деца на възраст от 10-17 години), много ограничени данни от клинично проучване (възрастни на 80 и повече години, деца на възраст от 6 месеца до 9 години) или никакви данни (деца на възраст под 6 месеца) с ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H5N1 или от H1N1v, произведен чрез различен процес, както е описано в точки 4.4, 4.8 и 5.1.

Възрастни на 18-60 години:

Една доза от 0,5 ml на избрана дата.

Данните за имуногенност, получени три седмици след прилагането на Ageranrix (H1N1) в клинични проучвания, предполагат, че еднократна доза може да е достатъчна.

Ако се прилага втора доза, трябва да има интервал от най-малко три седмици между първата и втората доза.

Лица в старческа възраст (>60 години)

Една доза от 0,5 ml на избрана дата.

Данните за имуногенност, получени три седмици след прилагането на ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, от клиничните проучвания, предполагат, че еднократна доза може да е достатъчна.

Ако се прилага втора доза, трябва да има интервал от най-малко три седмици между първата и втората доза.

Деца и юноши на възраст от 10-17 години

Данните за имуногенност, получени три седмици след прилагането на ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, от клиничните проучвания, предполагат, че дозировката може да бъде в съответствие с препоръките при възрастни.

Деца на възраст от 6 месеца до 9 години

Една доза от 0,25 ml на избрана дата.

Предварителните данни за имуногенност, получени с ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, при ограничен брой деца на възраст 6-35 месеца показват по-нататъшен имунен отговор към втора доза от 0,25 ml, приложена след интервал от три седмици.

При употребата на втора доза трябва да се вземе предвид информацията, представена в точки 4.4, 4.8 и 5.1.

Деца на възраст под 6 месеца

Понастоящем ваксинацията не се препоръчва при тази възрастова група.

Препоръчва се лицата, на които е приложена първа доза Ageranrix, задължително да завършат ваксинационния курс с Ageranrix (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Имунизацията трябва да се извърши чрез интрамускулно инжектиране, за предпочитане в делтоидния мускул или в антеролатералната част на бедрото (в зависимост от мускулната маса).

4.3 Противопоказания

Анамнестични данни за анафилактична (т.е. животозастрашаваща) реакция към някоя от съставките или следи от остатъчни продукти (яйчен и пилешки протеин, овалбумин, формалдехид, гентамицин сулфат и натриев деоксихолат) на тази ваксина. Ако ваксинацията се счита за необходима, трябва да са налице условия за незабавна реанимация при необходимост.

Вижте точка 4.4. за Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ваксината трябва да се прилага внимателно при лица с известна свръхчувствителност (различна от анафилактичната реакция) към активното вещество, към някое от помощните вещества, към тиомерсал или към остатъчните вещества (яйчен и пилешки протеин, овалбумин, формалдехид, гентамицин сулфат и натриев деоксихолат).

Както при всички инжекционни ваксини, винаги трябва да бъде осигурено подходящо медицинско лечение и наблюдение в редките случаи на анафилактична реакция след приложение на ваксината.

Ако пандемичната обстановка го позволява, имунизацията трябва да се отложи при пациенти с тежко фебрилно заболяване или остра инфекция.

При никакви обстоятелства Агерапгix не трябва да се прилага вътресъдово.

Няма данни за прилагането на Агерапгix подкожно. Следователно, медицинските специалисти трябва да преценят ползите и потенциалните рискове от прилагането на ваксината на лица с тромбоцитопения или друго нарушение в кръвосъсирването, което би било противопоказание за интрамускулното инжектиране, освен ако потенциалната полза надхвърля риска от кървенето.

Няма данни за прилагането на ваксини с адювант AS03 преди или след други видове ваксини срещу грип, предназначени за препандемична или пандемична употреба.

Антитяло-отговорът при пациенти с ендегенна или ятрогенна имуносупресия може да не е достатъчен.

Защитен имунен отговор може да не бъде изработен при всички ваксинирани (вж. точка 5.1).

Няма налични данни за безопасност и имуногенност от клинични проучвания с Агерапгix или с ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, при деца под 6 месеца. Наличните данни от едно клинично проучване с ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, при здрави деца от 10 до 17 години са ограничени, с ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, при здрави деца на възраст от 6 до 35 месеца са много ограничени, а данните от едно проучване с ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H5N1, произведен чрез различен процес, при деца на възраст от 3 до 9 години са ограничени.

Много ограничени данни с ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, при деца на възраст от 6 до 35 месеца (N=51), които са получили две дози от 0,25 ml (половин доза за възрастни) с интервал от 3 седмици между дозите, показват увеличаване на честотите на реакциите на мястото на инжектиране и общите симптоми (вж. точка 4.8). По-специално, стойностите на повишената температура (аксиларна температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$) може да се повишат значително след втората доза. Следователно, след всяка ваксинация

при малки деца (например до около 6-годишна възраст) се препоръчват проследяване на температурата и мерки за понижаване на температурата (като антипиретичното лечение, когато изглежда клинично наложително).

Наличните данни от клинични проучвания с ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, при възрастни над 60 години са ограничени, а при възрастни над 80 години са много ограничени.

Липсват данни за безопасност, имуногенност или ефикасност, в подкрепа на заменимостта на Ageranrix с други H1N1 пандемични ваксини.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Получените данни за едновременно приложение на ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, със сезонна ваксина срещу грип, без адювант (Fluarix, ваксина с фрагментиран вирион), при здрави възрастни над 60 години не предполагат някакво значимо повлияване на имунния отговор към ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v. Имунният отговор към Fluarix е задоволителен.

Едновременното приложение не е свързано с по-високи честоти на местните или системните реакции в сравнение със самостоятелното прилагане на ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v.

Следователно данните показват, че Ageranrix може да се прилага едновременно със сезонни ваксини срещу грип, без адювант (с инжекции, направени на противоположни крайници).

Данните, получени от прилагането на сезонна ваксина срещу грип, без адювант (Fluarix, ваксина с фрагментиран вирион) три седмици преди една доза ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, при здрави възрастни над 60 години, не предполагат някакво значимо повлияване на имунния отговор към ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v. Следователно, данните показват, че Ageranrix може да се прилага три седмици след прилагането на сезонни ваксини срещу грип, без адювант.

Няма данни за едновременно приложение на Ageranrix с други ваксини. Ако едновременно приложение с друга ваксина се приема за наложително, ваксините трябва да се инжектират на различни крайници. Да се има предвид, че нежеланите лекарствени реакции може да са по-тежки в такива случаи.

Имунният отговор може да е намален, ако пациентът е подложен на имunosупресивно лечение.

След ваксинация срещу грип може да се получат фалшиво положителни резултати от серологичните изследвания чрез метода ELISA за откриване на антитела срещу човешкия имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1), вируса на хепатит С и особено HTLV-1. В такива случаи методът Western blot дава отрицателни резултати. Тези преходни фалшиво положителни резултати може да се дължат на IgM отговор към ваксината.

4.6 Бременност и кърмене

Понастоящем няма налични данни за прилагането на Ageranrix по време на бременност. Данните при бременни жени, ваксинирани с различни инактивирани, сезонни ваксини без адювант не предполагат малформации, фетална или неонатална токсичност.

Проучвания при животни с Ageranrix не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Прилагането на Ageranrix по време на бременност, може да се обмисли, ако се счита за необходимо, като се имат предвид официалните препоръки.

Ageranrix може да се прилага при жени, които кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Някои от ефектите, споменати в точка 4.8 “Нежелани лекарствени реакции”, могат да повлияят способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

- Клинични изпитвания

Съобщаваните нежелани реакции са изброени по честота по следния начин:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу, е оценена при клинични изпитвания с приблизително 4 500 лица на възраст на и над 18 години, на които е приложен вариантът на Ageranix, съдържащ 3,75 микрограма НА, получен от A/Indonesia/5/2005 (H5N1).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: лимфаденопатия

Психични нарушения

Нечести: безсъние

Нарушения на нервната система:

Много чести: главоболие

Нечести: замаяност, парестезия

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: вертиго

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: диспнея

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, диария

Нечести: коремна болка, повръщане, диспепсия, стомашен дискомфорт

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: потене

Нечести: пруритус, обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много чести: болка в ставите, мускулни болки

Нечести: болка в гърба, скованост в мускулите и ставите, болка във врата, мускулни спазми, болка в крайниците

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: болка на мястото на инжектиране, умора

Чести: зачервяване на мястото на инжектиране, подуване на мястото на инжектиране, повишена температура, треперене
 Нечести: реакции на мястото на инжектиране (като кръвонасядане, уплътнение, пруритус, затопляне), астения, болка в гръдния кош, неразположение

Допълнителни данни за реактогенност са налични от клиничните проучвания при здрави лица от различни възрастови групи на възраст от 6 месеца нагоре, които са получили ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес. Наличните данни са, както следва:

Възрастни

При едно клинично проучване е оценена реактогенността на първата доза ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, от 0,5 ml при здрави възрастни на 18-60 (N=120) и над 60 години (N=120). Честотата на нежеланите реакции е сходна между отделните възрастови групи, с изключение на зачервяване (по-често при лица на възраст >60 години), треперене и потене (по-чести при лица на възраст 18-60 години).

При друго клинично проучване е оценена реактогенността при здрави възрастни на 18-60 години, които са получили две дози от 0,5 ml от ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес (с 21 дни помежду им). След втората доза е установена по-висока честота на общите очаквани симптоми (като умора, главоболие, арталгия, треперене, потене и повишена температура) в сравнение с първата доза.

Деца на възраст 10-17 години

При друго клинично проучване е оценена реактогенността при деца на възраст от 10 до 17 години, които са получили две дози от ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес от 0,5 ml (с 21 дни помежду им) не е установено повишаване на реактогенността след втората доза в сравнение с първата доза. Гастроинтестинални симптоми и треперене са съобщавани с по-високи честоти в сравнение с честотите, съобщавани в проучванията с ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H5N1, произведен чрез различен процес.

Деца на възраст 3-9 години

При едно клинично проучване е оценена реактогенността при деца на възраст от 3 до 5 години и от 6 до 9 години, получили половин доза за възрастни (т.е. 0,25 ml) от ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес. Честотата на следните нежелани реакции е, както следва:

Нежелани реакции	3-5 години	6-9 години
Болка	60,0%	63,1%
Зачервяване	26,7%	23,1%
Подуване	21,7%	23,1%
Треперене	13,3%	10,8%
Потене	10,0%	6,2%
Повишена температура >38°C	10,0%	4,6%
Повишена температура >39°C	1,7%	0,0%
Диария	5,0%	NA
Сънливост	23,3%	NA
Раздразнителност	20,0%	NA
Загуба на апетит	20,0%	NA
Арталгия	NA	15,4%
Миалгия	NA	16,9%
Умора	NA	27,7%

астро-интестинални	NA	13,8%
лавоболие	NA	21,5%

NA= не са налични

Понастоящем не са налични данни за реактогенността след втората половин доза за възрастни (т.е. 0,25 ml) от ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес при деца на възраст от 3 до 9 години. В друго клинично проучване, обаче, при което е оценена реактогенността при деца на възраст от 3 до 9 години, които са получили две дози за възрастни (т.е. 0,5 ml) от ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес (с 21 дни помежду им), е установено повишаване на реакциите от страна на мястото на инжектиране и общите симптоми след втората доза в сравнение с първата доза.

Деца на възраст 6-35 месеца

При едно клинично проучване е оценена реактогенността при деца на възраст от 6 до 35 месеца, които са получили две половин дози за възрастни (т.е. 0,25 ml) (с 21 дни помежду им) от ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес. След втората доза е установено увеличаване на реакциите на мястото на инжектиране и общите симптоми в сравнение с първата доза, особено на стойностите на аксиларната температура ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). Честотата на следните нежелани реакции на доза е, както е показано в таблицата:

Нежелани реакции	След доза 1	След доза 2
Болка	31,4%	41,2%
Зачервяване	19,6%	29,4%
Подуване	15,7%	23,5%
Повишена температура ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) аксиларно	5,9%	43,1%
Повишена температура ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) аксиларно	0,0%	3,9%
Сънливост	7,8%	35,3%
Раздразнителност	21,6%	37,3%
Загуба на апетит	9,8%	39,2%

Реактогенността е оценявана също при здрави възрастни на 18-60 години, които са получили първа доза от 0,5 ml Ageranrix (H1N1) (N=167) или ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес (N=167). Честотата на нежеланите реакции е сходна между двете групи.

• Постмаркетингово наблюдение

Ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес

Освен нежеланите реакции, докладвани по време на клиничните изпитвания, по време на постмаркетинговия опит с ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес са съобщавани следните:

Нарушения на имунната система

Анафилаксия, алергични реакции

Нарушения на нервната система

Фебрилни гърчове

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Ангиоедем, генерализирани реакции от страна на кожата, уртикария

Интерпандемични тривалентни ваксини

Следните нежелани лекарствени реакции също са съобщавани по време на постмаркетинговото наблюдение на интерпандемични тривалентни ваксини:

Редки:

Невралгия, преходна тромбоцитопения.

Много редки:

Васкулит с преходно бъбречно засягане.

Неврологични разстройства като енцефаломиелит, неврит и синдром на Guillain Barré.

Този лекарствен продукт съдържа тиомерсал (органично живачно съединение) като консервант и поради тази причина е възможна появата на реакции на чувствителност (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Не са съобщавани случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ваксини срещу грип, АТС код: J07BB02.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т.нар. схема “разрешаване под условие”.

Това означава, че се очакват допълнителни данни за този лекарствен продукт.

Европейската агенция по лекарствата (EMA) ще извършва преглед на всяка нова информация за това лекарство и тази КХП ще се актуализира според изискванията.

Едно клинично проучване с Ageranrix (H1N1) дава ограничени данни за безопасност и имуногенност, получени три седмици след прилагането на еднократна доза 0,5 ml на здрави възрастни на 18-60 години.

Клиничните проучвания с ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес, понастоящем дават:

- Ограничени данни за безопасност и имуногенност, получени три седмици след прилагането на еднократна доза на здрави възрастни на 18-79 години.
- Ограничени данни за безопасност и имуногенност, получени след прилагането на две дози на здрави възрастни на 18-60 години.
- Много ограничени данни за безопасност и имуногенност, получени три седмици след прилагането на еднократна доза на здрави възрастни над 80 години.
- Ограничени данни за имуногенност, получени три седмици след прилагането на еднократна доза от 0,25 ml или 0,5 ml на здрави деца на възраст 10-17 години.
- Ограничени данни за безопасност, получени след прилагането на 0,25 ml или две дози от 0,5 ml на здрави деца на възраст 10-17 години.
- Много ограничени данни за безопасност и имуногенност, получени три седмици след еднократно прилагане на половин доза за възрастни (т.е. 0,25 ml) на здрави деца на възраст 3-9 години.
- Много ограничени данни за безопасност и имуногенност, получени три седмици след еднократно прилагане на половин доза за възрастни (т.е. 0,25 ml) на здрави деца на възраст 6-35 месеца.

Клиничните проучвания с варианта на Ageranrix, съдържащ 3,75 µg HA, получен от A/Indonesia/05/2005 (H5N1), дават допълнителни данни за безопасност и имуногенност при здрави възрастни, включително в старческа възраст.

Имунен отговор към Ageranrix (H1N1) при възрастни на 18-60 години:

В едно клинично проучване, което оценява имуногенността при здрави участници на възраст 18-60 години, получили Ageranrix (H1N1) (N=167) или ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес (N=167), анти-HA антители отговори 21 дни след първата доза са, както следва:

анти-HA антитяло	Имунен отговор към A/California/7/2009 (H1N1)v-подобен	
	Ageranrix (H1N1) N=164	AS03-съдържаща ваксина, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес N=164
Ниво на серопротекция ¹	100%	97,6%
Ниво на сероконверсия ²	97,6%	93,9%
Фактор на сероконверсия ³	41,5	32,0

¹ ниво на серопротекция: процент на лицата с титър на инхибиране на хемаглютинин (HI) $\geq 1:40$;

² ниво на сероконверсия: процент на лицата, които или са били серонегативни преди ваксинацията и имат протективни титри след ваксинацията $\geq 1:40$, или са били серопозитивни преди ваксинацията и имат 4-кратно повишаване на титъра;

³ фактор на сероконверсия: отношение на поствакцинален среден геометричен титър (GMT) и предвакцинален GMT.

Имунен отговор към ваксина с адювант AS03, съдържаща HA от H1N1v, произведен чрез различен процес:

Възрастни на 18-60 години

В две клинични проучвания (D-Pan H1N1-007 и D-Pan H1N1-008), оценяващи имуногенността при здрави лица на възраст 18-60 години анти-хемаглютинин (анти-HA) антители-отговорите са, както следва:

анти-HA антитяло	Имунен отговор към A/California/7/2009 (H1N1)v- подобен					
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008	
	21 дни след 1-вата доза		21 дни след 2-рата доза		21 дни след 1-вата доза	
	Общо включени лица N=60 [95% CI]	Серонегативни лица преди ваксинация N=40 [95% CI]	Общо включени лица N=59 [95% CI]	Серонегативни лица преди ваксинация N=37 [95% CI]	Общо включени лица N=120 [95% CI]	Серонегативни лица преди ваксинация N=76 [95% CI]
Ниво на серопротекция ¹	100% [94,0;100]	100% [90,5;100]	100% [93,9;100]	100% [90,5;100]	97,5% [92,9;99,5]	96,1% [88,9;99,2]
Ниво на сероконверсия ²	98,3% [91,1;100]	100% [90,5;100]	98,3% [90,9;100]	100% [90,5;100]	95,0% [89,4;98,1]	96,1% [88,9;99,2]

Фактор на сероконверсия ³	38,1	47,0	72,5	113,3	42,15 [33,43;53,16]	50,73 [37,84;68,02]
--------------------------------------	------	------	------	-------	------------------------	------------------------

¹ ниво на серопротекция: процент на лицата с титър на инхибиране на хемаглютинин (HI)

≥ 1:40;

² ниво на сероконверсия: процент на лицата, които или са били серонегативни преди ваксинацията и имат протективни титри след ваксинацията от ≥ 1:40, или са били серопозитивни преди ваксинацията и имат 4-кратно повишаване на титъра;

³ фактор на сероконверсия: отношение на поствакцинален среден геометричен титър (GMT) и предвакцинален GMT.

Лица в старческа възраст (> 60 години)

Проучването D-Pan H1N1-008 оценява също имуногенността при здрави лица (N=120) на възраст >60 години (стратифицирани в групи по възраст от 61 до 70, 71 до 80 и > 80 години).

Анти-НА антители отговори 21 дни след първата доза са, както следва:

анти-НА антитяло	Имунен отговор към A/California/7/2009 (H1N1)v-подобен					
	61-70 години		71-80 години		>80 years	
	Общо включени лица N=75 [95% CI]	Серонегативни и лица преди ваксинация N=43 [95% CI]	Общо включени лица N=40 [95% CI]	Серонегативни и лица преди ваксинация N=23 [95% CI]	Общо включени лица N=5 [95% CI]	Серонегативни лица преди ваксинация N=3 [95% CI]
Ниво на серопротекция ¹	88,0% [78,4;94,4]	81,4% [66,6;91,6]	87,5% [73,2; 95,8]	82,6% [61,2; 95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Ниво на сероконверсия ²	80,0% [69,2;88,4]	81,4% [66,6; 91,6]	77,5% [61,5; 89,2]	82,6% [61,2; 95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Фактор на сероконверсия ³	13,5 [10,3;17,7]	20,3 [13,94; 28,78]	13,5 [8,6; 21,1]	20,67 [11,58; 36,88]	18,4 [4,3;78,1]	17,95 [0,55;582,25]

¹ ниво на серопротекция: процент на лицата с титър на инхибиране на хемаглютинин (HI)

≥ 1:40;

² ниво на сероконверсия: процент на лицата, които или са били серонегативни преди ваксинацията и имат протективни титри след ваксинацията от ≥ 1:40, или са били серопозитивни преди ваксинацията и имат 4-кратно повишаване на титъра;

³ фактор на сероконверсия: отношение на поствакцинален среден геометричен титър (GMT) и предвакцинален GMT.

Деца на възраст 10-17 години

При две клинични изпитвания е оценена имуногенността на половин доза (0,25 ml) или една цяла (0,5 ml) доза за възрастни при здрави деца на възраст от 10 до 17 години. Анти-НА антители отговори 21 дни след първата доза са, както следва:

анти-НА антители	Имунен отговор към A/California/7/2009 (H1N1)v-подобен			
	Половин доза		Цяла доза	
	Общо включени лица N=58 [95% CI]	Серонегативни лица преди ваксинация N=38 [95% CI]	Общо включени лица N=97 [95% CI]	Серонегативни лица преди ваксинация N=61 [95% CI]

Степен на серопротекция ¹	98,3% [90,8;100]	97,4% [86,2;99,9]	100% [96,3;100]	100% [94,1;100]
Степен на сероконверсия ²	96,6% [88,1;99,6]	97,4% [86,2;99,9]	96,9% [91,2;99,4]	100% [94,1;100]
Фактор на сероконверсия ³	46,7 [34,8;62,5]	67,0 [49,1;91,3]	69,0 [52,9;68,4]	95,8 [78,0;117,7]

¹ степен на серопротекция: процент на лицата с титър на инхибиране на хемаглютинин (HI) $\geq 1:40$;

² степен на сероконверсия: процент на лицата, които или са били серонегативни преди ваксинацията и имат протективни титри след ваксинацията от $\geq 1:40$, или са били серопозитивни преди ваксинацията и имат 4-кратно повишаване на титъра;

³ фактор на сероконверсия: отношение на поствакцинален среден геометричен титър (GMT) и предвакцинален GMT.

Деца на възраст от 3 до 9 години

В друго клинично проучване деца на възраст от 3 до 9 години получават половин доза за възрастни (0,25 ml) от ваксина с адювант AS03, съдържаща 3,75 µg HA, получен от A/California/7/2009 (H1N1)v-подобен. Анти-НА антители отговори 21 дни след първата доза, са както следва:

анти-НА антитяло	Имунен отговор към A/California/7/2009 (H1N1)v-подобен			
	3-5 години		6-9 години	
	Общо включени лица N=30 [95% CI]	Серонегативни лица преди ваксинация N=27 [95% CI]	Общо включени лица N=30 [95% CI]	Серонегативни лица преди ваксинация N=29 [95% CI]
Степен на серопротекция ¹	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Степен на сероконверсия ²	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Фактор на сероконверсия ³	32,4 [25,4;41,2]	36,4 [29,1;45,4]	36,3 [28,0;47,2]	37,4 [28,7;48,7]

¹ степен на серопротекция: процент на лицата с титър на инхибиране на хемаглютинин (HI) $\geq 1:40$;

² степен на сероконверсия: процент на лицата, които или са били серонегативни преди ваксинацията и имат протективни титри след ваксинацията от $\geq 1:40$, или са били серопозитивни преди ваксинацията и имат 4-кратно повишаване на титъра;

³ фактор на сероконверсия: отношение на поствакцинален среден геометричен титър (GMT) и предвакцинален GMT.

Деца на възраст 6-35 месеца

В друго клинично проучване при здрави деца на възраст от 6 месеца до 35 месеца (стратифицирани в групи по възраст от 6 до 11, 12 до 23 и 24 до 35 месеца) анти-НА антители отговори 21 дни след първата и втората половин доза за възрастни (т.е. 0,25 ml) са, както следва:

анти-НА антитяло	Имунен отговор към A/California/7/2009 (H1N1)v-подобен						
	6-11 месеца			12-23 месеца ⁴		24-35 месеца ⁴	
	След доза 1	След доза 2	След доза 1	След доза 1	След доза 2	След доза 1	След доза 2
	Общо включени лица		Серонегативни	Общо включени		Общо включени	

	[95% CI]		лица преди ваксинация [95% CI]	лица [95% CI]		лица [95% CI]	
	N=17	N=17	N=14	N=17	N=16	N=16	N=17
Ниво на серопротекция ¹	100% [80,5;100]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [80,5;100]
Ниво на сероконверсия ²	94,1% [71,3;99,9]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [80,5;100]
Фактор на сероконверсия ³	44,4 [24,1;81,5]	221,9 [102,6;480,2]	70,67 [51,91;96,20]	76,9 [55,7;106,1]	378,0 [282,0;506,7]	53,8 [40,7;71,1]	409,1 [320,7;521,9]

¹ ниво на серопротекция: процент на лицата с титър на инхибиране на хемаглютинин (HI) $\geq 1:40$;

² ниво на сероконверсия: процент на лицата, които или са били серонегативни преди ваксинацията и имат протективни титри след ваксинацията от $\geq 1:40$, или са били серопозитивни преди ваксинацията и имат 4-кратно повишаване на титъра;

³ фактор на сероконверсия: отношение на постваксинален среден геометричен титър (GMT) и предваксинален GMT.

⁴ всички лица, серонегативни преди ваксинацията

Клиничното значение на титър на инхибиране на хемаглютинина (HI) $\geq 1:40$ при деца не е установено.

Анализ на подгрупа от 36 лица на възраст от 6 месеца до 35 месеца показва, че 80,6 % имат 4-кратно покачване на серумните неутрализиращи антитела 21 дни след първата доза (66,7 % при 12 лица на възраст от 6 до 11 месеца, 91,7 % при 12 лица на възраст от 12 до 23 месеца и 83,3 % при 12 лица на възраст от 24 до 35 месеца).

Имунен отговор към варианта на A/Indonesian/05/2005 (H5N1), съдържащ 3.75 µg HA, получен от

В три клинични проучвания е оценена имуногенността на варианта на A/Indonesian/05/2005 (H5N1), съдържащ 3,75 µg HA, получен от A/Indonesian/05/2005 (H5N1) при лица на възраст от 18 години нагоре, по схема 0, 21-ви ден.

В проучване за съответствие анти-хемаглютинин (anti-HA) антицяловите отговори двадесет и един дни и шест месеца след втората доза са както следва:

анти-НА антицяло	Имунен отговор към A/Indonesian/5/2005			
	18-60 години		>60 години	
	Ден 42 N=1 488	Ден 180 N=353	Ден 42 N=479	Ден 180 N=104
Ниво на серопротекция ¹	91%	62%	76,8%	63,5%
Ниво на сероконверсия ²	91%	62%	76,4%	62,5%
Фактор на сероконверсия ³	51,4	7,4	17,2	7,8

¹ степен на серопротекция: процент на лицата с титър на инхибиране на хемаглютинин (HI) $\geq 1:40$;

² степен на сероконверсия: процент на лицата, които или са били серонегативни преди ваксинацията и имат протективни титри след ваксинацията $\geq 1:40$, или са били серопозитивни преди ваксинацията и имат 4-кратно повишаване на титъра;

³ фактор на сероконверсия: отношение на поствакцинален среден геометричен титър (GMT) и предвакцинален GMT.

Двадесет и един дни след втората доза, 4-кратно повишаване на серумните неутрализиращи антитела срещу A/Indonesia/5/2005 е постигнато при 94,4% от лицата на възраст от 18-60 години и при 80,4% от лицата на възраст над 60 години.

При друго клинично проучване анти-хемаглутинин (anti-НА) антитяловите отговори при лица на възраст над 18-64 години са както следва:

анти-НА антитяло	Имунен отговор към A/Indonesia/5/2005		
	Ден 21 N=145	Ден 42 N=145	Ден 180 N=141
Ниво на серопротекция ¹	42,1%	97,2%	54,6%
Ниво на сероконверсия ²	42,1%	97,2%	54,6%
Фактор на сероконверсия ³	4,5	92,9	5,6

¹ степен на серопротекция: процент на лицата с титър на инхибиране на хемаглутинин (HI) $\geq 1:40$;

² степен на сероконверсия: процент на лицата, които или са били серонегативни преди ваксинацията и имат протективни титри след ваксинацията $\geq 1:40$, или са били серопозитивни преди ваксинацията и имат 4-кратно повишаване на титъра;

³ фактор на сероконверсия: отношение на поствакцинален среден геометричен титър (GMT) и предвакцинален GMT.

4-кратно покачване на титрите на серумните неутрализиращи антитела срещу A/Indonesia/5/2005 е постигнато при 76,6% от лицата на ден 21, 97,9% на ден 42 и 91,5% на ден 180.

Кръстосано-реактивен имунитет, предизвикан от варианта на Ageranrix, съдържащ 3,75 µg НА, получен от A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

В проучване за съответствие 4-кратно покачване на серумните неутрализиращи антитела срещу A/Vietnam/1194/2004 на ден 42 е достигнато при 65,5% от лицата на възраст 18-60 години и при 24,1% от лицата на възраст над 60 години.

В друго клинично проучване анти-НА отговорите срещу A/Vietnam/1194/2004 след прилагане на варианта на Ageranrix, съдържащ 3,75 µg НА, получен от A/Indonesia/05/2005 (H5N1) са като следва:

анти-НА антитяло	Имунен отговор към A/Vietnam/1194/2004		
	Ден 21 N=145	Ден 42 N=145	Ден 180 N=141
Ниво на серопротекция ¹	15,2%	64,1%	10,6%
Ниво на сероконверсия ²	13,1%	62,1%	9,2%
Фактор на сероконверсия ³	1,9	7,6	1,7

¹ степен на серопротекция: процент на лицата с титър на инхибиране на хемаглутинин (HI) $\geq 1:40$;

² степен на сероконверсия: процент на лицата, които или са били серонегативни преди ваксинацията и имат протективни титри след ваксинацията $\geq 1:40$, или са били серопозитивни преди ваксинацията и имат 4-кратно повишаване на титъра;

³ фактор на сероконверсия: отношение на поствакцинален среден геометричен титър (GMT) и предвакцинален GMT.

4-кратно покачване на серумните неутрализиращи антитела срещу A/Vietnam/1194/2004 е достигнато при 44,7% от лицата на ден 21, 53,2% на ден 42 и 38,3% на ден 180.

Информация от неклинични изпитвания:

Способността за индуциране на защита срещу хомоложни и хетероложни ваксинални щамове е оценена неклинично с A/Indonesia/05/05 (H5N1) с помощта на модели с провокация при порове.

- Провокация с хомоложен пандемичен H5N1 щам (A/Indonesia/5/05)

В този експеримент по отношение на защитата, поровете (шест пора/група) са имунизирани интрамускулно с кандидат-ваксина, съдържаща три различни дози H5N1 антиген (7,5; 3,8 и 1,9 µg HA антиген) със стандартна доза или половин доза адювант AS03. Контролните групи са включвали порове, ваксинирани само с адювант и с ваксина без адювант (7,5 микрограма HA). Поровете, имунизирани с H5N1 грипна ваксина без адювант не са защитени от смърт и показват вирусно натоварване на белите дробове и степен на вирусно излъчване в горните дихателни пътища сходни с тези, проявени при поровете, имунизирани само с адювант. Обратно комбинацията на диапазон от дози H5N1 антиген с AS03 адювант може да предпази от смърт и да намали вирусното натоварване на белите дробове и степента на вирусно излъчване след интратрахеална провокация с хомоложен див тип H5N1 вирус. Серологичното изследване показва директна корелация между индуцираните от ваксините HI и титрите на неутрализиращите антитела при защитените животни, сравнени с контролите с антиген и адювант.

- Провокация с хетероложен пандемичен H5N1 щам (A/Hong Kong/156/97)

В този експеримент по отношение на защитата, поровете (шест пора/група) са имунизирани интрамускулно с кандидат-ваксина, съдържаща четири различни дози H5N1 антиген (3,75; 1,5; 0,6 и 0,24 µg HA антиген) с половин доза адювант AS03. В допълнение, една група от шест пора е имунизирана с кандидат-ваксина, съдържаща 3,75 µg H5N1 + цяла доза AS03 и една контролна група включва порове, имунизирани с ваксина без адювант (3,75 микрограма HA). Резултатите от това проучване с хетероложна провокация показват 80,7%-100% защита при всички кандидат-ваксини с адювант, сравнени с 43% защита при ваксината без адювант, което показва ползата от включването на адювант AS03.

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни, получени с варианта на Ageranrix, съдържащ 3,75 µg HA, получен от A/Indonesia/05/2005 (H5N1), не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при еднократно и при многократно прилагане, локална поносимост, фертилитет при жените, ембрио-фетална и постнатална токсичност (до края на периода на кърмене).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Суспензия във флакон:
Тиомерсал

Натриев хлорид (NaCl)
Динатриев хидрогенфосфат (Na₂HPO₄)
Калиев дихидрогенфосфат (KH₂PO₄)
Калиев хлорид (KCl)
Вода за инжекции

Емулсия във флакон:

Натриев хлорид (NaCl)
Динатриев хидрогенфосфат (Na₂HPO₄)
Калиев дихидрогенфосфат (KH₂PO₄)
Калиев хлорид (KCl)
Вода за инжекции

За адювантите вижте точка 2.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

18 месеца

След смесване ваксината трябва да се използва в рамките на 24 часа. Доказано е, че продуктът е химически и физически стабилен в периода на използване за 24 часа при 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Една опаковка съдържа:

- една опаковка от 50 флакона (стъкло тип I) с по 2,5 ml суспензия със запушалка (бутилова гума).
- две опаковки от 25 флакона (стъкло тип I) с по 2,5 ml емулсия със запушалка (бутилова гума).

Полученият обем след смесване на суспензията (2,5 ml) от 1 флакон с емулсията (2,5 ml) от 1 флакон отговаря на 10 дози от ваксината (5 ml).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Агерангix се състои от две опаковки:

Суспензия: многодозов флакон, съдържащ антигена

Емулсия: многодозов флакон, съдържащ адюванта

Двете съставки трябва да се смесят преди прилагане.

Инструкции за смесване и прилагане на ваксината:

1. Преди смесване на двете съставки емулсията (адювант) и суспензията (антиген) трябва да се оставят да достигнат стайна температура. Във флакона със суспензията може да се наблюдават белезникави утайки; тези утайки са част от нормалния външен вид на суспензията. Емулсията е белезникава на външен вид.

2. Всеки флакон трябва да се разклати и да се провери визуално за наличие на чужди частици (различни от описаните по-горе бели утайки) и/или промяна във външния вид. В случай че се наблюдават такива (включително частички от гумата на запушалката), ваксината трябва да се изхвърли.
3. Ваксината се смесва, като се изтегля цялото съдържание на флакона с адюванта с помощта на спринцовка и се прибавя към флакона, съдържащ антигена.
4. След прибавянето на адюванта към антигена сместа трябва да се разклати добре. След смесването ваксината има вид на белезникава емулсия. В случай че се наблюдава друг външен вид, ваксината трябва да се изхвърли.
5. Обемът на флакона с Ageranix след смесване е най-малко 5 ml. Ваксината трябва да се прилага съгласно препоръчаната дозировка (вж. точка 4.2).
6. Преди всяко прилагане флаконът трябва да се разклаща и да се проверява визуално за наличие на чужди частици и/или промяна във външния вид. В случай че се наблюдават такива (включително частички от гумата на запушалката), ваксината трябва да се изхвърли.
7. Всяка доза ваксина от 0,5 ml (цяла доза) или от 0,25 ml (половин доза) се изтегля в спринцовка за инжектиране и се прилага интрамускулно.
8. След смесване, използвайте ваксината в рамките на 24 часа. Смесената ваксина може да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C) или на стайна температура, която да не надхвърля 25°C. Ако смесената ваксина се съхранява в хладилник, трябва да се оставя да достигне стайна температура преди всяко изтегляне.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/452/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20/05/2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.emea.europa.eu/>.